北部湾海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物研究进展

高程海，夏家朗，梁考云，刘永宏，易湘茜*

（广西中医药大学 海洋药物研究院/药学院，南宁 530200）

摘要：海洋植物及其共附生微生物是海洋生物的重要组成部分，能够产生许多结构新颖、活性独特的次级代谢产物，承担多种生理生态功能。北部湾海洋植物物种资源丰富，据统计，海洋植物有 3 门 43 种。该文综述了从 2002 年起北部湾海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物的研究进展，从 11 种红树植物和 7 种共附生微生物中获得 59 个新化合物和 35 个已知活性化合物，从 3 种海草植物中获得 3 个新化合物和 7 个已知活性化合物，从 6 种海藻植物和 1 种共附生微生物中获得 25 个新化合物和 8 个已知活性化合物，主要涉及结构类型有萜类、生物碱、黄酮类、甾醇，多数具有良好的抗菌、抗氧化、抗肿瘤、抗炎、增强机体免疫力等功效。在此基础上，进一步提出北部湾海洋植物研究方向并提出后续研究建议。该综述为深入研究和开发利用北部湾海洋植物及其共附生微生物提供参考。

关键词：北部湾，海洋植物，海洋微生物，次级代谢产物，生物活性

中图分类号：Q946；R932　　　　　　　　**文献标识码：**A

Research progress on secondary metabolites of marine plants and their associated microorganisms in the Beibu Gulf

GAO Chenghai, XIA Jialang, LIANG Kaoyun, LIU Yonghong, YI Xiangxi*

(*Institutes of Marine Drugs*/*Faculty of Pharmacy*, *Guangxi University of Chinese Medicine*, Nanning 530200, China）

Abstract: Marine plants and their associated microorganisms can produce many secondary metabolites with novel structures and unique activities. The Beibu Gulf is rich in marine plant species resources. According to statistics, there are 43 species of marine plants in 3 phyla. This paper reviews the research progress of the secondary metabolites of marine plants and their co-epiphytic microorganisms in the Beibu Gulf since 2002. 59 new compounds and 35 known active compounds were obtained from 11 species of mangrove plants and 7 species of associated microorganisms, and 3 new compound and 7 known active compounds were obtained from 3 species of seagrass plants. 25 new compounds and 8 known active compounds were obtained from 6 species of algae plants and 1 species of symphytic microorganisms, which mainly involved terpenoids, alkaloids, flavonoids and sterols, most of which had good anti-bacterial,

---

基金项目：国家自然科学基金（81903533，U20A20101，82060640）；广西自然科学基金创新团队项目（2020GXNSFGA297002）；广西自然科学基金面上项目（2018GXNSFAA281268）[Supported by the National Natural Science Foundation of China (81903533, U20A20101, 82060640); Guangxi Natural Fund Innovative Team Project(2020GXNSFGA297002); General Project of Guangxi Natural Science Foundation (2018GXNSFAA281268)]。

作者简介：高程海（1979-），博士，研究员，硕士生导师，主要从事海洋药用微生物资源与应用研究，(E-mail)1178740043@qq.com。

***通信作者：**易湘茜，博士，教授，硕士生导师，主要从事海洋药用红树及其共附生微生物资源和物质基础研究，(E-mail)42672960@qq.com。

anti-oxidation, anti-tumor, anti-inflammatory and enhancing the body immunity. Further research suggestions are put forward. The review provide reference for further study and utilization of marine plants and their associated microorganisms in Beibu Gulf.

Keywords: Beibu Gulf, marine plant, marine microorganism, secondary metabolite, biological activity

海洋总面积约占地球总面积的 71%。海洋环境多为低温、高压、低氧、寡营养、高盐等极端环境特性。海洋环境特殊性使得海洋生物拥有巨大的生物多样性，种类高达 20 多万种。同时海洋生物也具有独特的化学多样性，截止 2019 年，从海洋生物中分离鉴定超过 32 000 个新化合物，部分为新结构化合物（Carroll et al., 2021）。海洋植物及其共附生微生物作为海洋生物中重要的组成部分，产生的新化合物一直占有相当的数量。海洋天然产物特有结构及特异高效的生物活性给创新药物的设计和开发提供了思路。基于海洋天然产物或其衍生物开发而成功上市的国际一类创新药物有 17 个，进入I期、II期和III期临床研究的创新药物分别有 8、12 和 8 种，即将进入临床试验的有 4 种（王成等，2019）。中国食品药品监督管理局批准国内研发上市海洋药物有 9 个，其中 7 种来源于海洋藻类，分别为藻酸双酯钠片、海麒舒肝、海昆肾喜、甘糖酯、甘露醇烟酸酯片、降糖宁片、螺旋藻片。并且由中国食品药品监督管理局批准进入临床的 13 个海洋类药物中，8 个药物来源于藻类（张善文等，2018；冯贻东等，2021）。因此，海洋植物及其共生微生物来源活性化合物的研究依旧是当下海洋天然产物研究的热点，为开发创新药物提供了坚实的物质基础。

北部湾位于中国南海的西北部，东临中国广东雷州半岛和海南岛，北临中国广西壮族自治区，西临越南，通过琼州海峡和南海相连。北部湾地处热带和亚热带，是我国生物多样性最丰富的海域之一，也是我国海洋药用资源最丰富的区域之一，具有开展海洋药物研究与开发得天独厚的资源优势。多种海洋植物在北部湾民间有药用经验。红树因生长在潮间带是沿海居民最常用的，其中以京族使用红树最具代表性，多用于抗炎、清热解毒、治扭伤和止泻居多（杜钦等，2016）。海草用于治疗发热、皮肤病、肌肉疼痛和防治甲状腺肿大等疾病（Kim, 2021）。海藻则多用于化痰、利水、消肿（龚世禹等，2020）。北部湾海洋植物主要包括红树、海草、海藻等三个种群，共附生微生物主要研究对象为细菌和真菌。多年来针对北部湾海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物已经展开了大量的研究，但对于综述性的文献报道尚未发现，仅是广泛地对国内外或者北部湾某个区域的海洋化学成分进行综述（王友绍等，2004；高程海，2011；徐新亚等，2020），且没有涉及近几年的最新研究成果。为了更全面和深入了解北部湾海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物的研究进展，本文对北部湾海洋植物及其共附生微生物中结构新颖、活性显著的次级代谢产物的文献进行整理、分析和探讨，为后续研究和有效开发北部湾海洋植物及其共附生微生物资源提供参考依据。

1　北部湾红树及其共附生微生物次级代谢产物

红树是指生长在热带和亚热带海岸潮间带，周期性被海水浸淹的木本植物。北部湾滩涂分布着大片的红树林，主要区域包括海南西部的临高县、儋州市和东方市，广东的雷州半岛，广西沿海以及与广西相邻的越南北部临海区域。北部湾红树林保护区主要有广西的山口红树林国家级自然保护区和北仑河口国家级自然保护区，海南的彩桥红树林县级自然保护区和新英湾红树林市级自然保护区，广东湛江红树林国家级自然保护区等。红树林因处于高盐、强风、高温、强紫外辐射和缺氧污泥的特殊环境，促使红树植物及其共附生微生物中产生大量与治疗人类重大疾病有关的结构新颖的次级代谢产物(Wu et al., 2008; Li et al., 2009)。

1.1 真红树植物及其共附生微生物次级代谢产物

1.1.1 桐花树次级代谢产物

桐花树(*Aegiceras corniculatum*)属于紫金牛科蜡烛果属，是常见的优势红树植物，其常被用来镇痛、驱虫、抗菌（宁小清等，2013）。王继栋等（2006）从广西北海采集的桐花树枝叶中获得的镰叶芹二醇（**1**）对II型糖尿病的靶标分子蛋白酪氨酸酯酶 1B (PTP1B)显示较好的抑制活性，其 IC_{50} 值为 9.15 ± 2.48 mmol·L^{-1}。**1** 与镰叶芹醇联用治疗组与对照组相比，大于 3 mm 的肿瘤数量减少了约 83%，具有较好的抗肿瘤活性，对防治肠癌有积极作用（Morten et al., 2017）。白藜芦醇（**2**）是王继栋等（2006）从桐花树中获得的又一个代表性活性成分，其是一种天然抗氧化剂(Salehib et al., 2018)，具有预防冠心病、缺血性心脏病和抑制肿瘤作用(Su et al., 2019; Alrafashr et al., 2020)。近年来，许多研究者通过化学和生物等技术来进行白藜芦醇的全合成研究。如图 1 所示，丁华平等（2020）以对甲氧基肉桂醛为起始原料，在碱性条件下和丙酮发生羟醛缩合反应，然后脱去甲基，上苄基保护基，再环合、水解、脱羧、脱氢和脱保护得到白藜芦醇，该化学合成路径总收率达 40%，具有较高的工业化生产潜在价值。植物细胞悬浮培养技术因其生产成本低、产品质量高，且不破坏自然资源，而成为现阶段工业生产白藜芦醇的方法（李燕等，2009）。

图 1 白藜芦醇的化学合成路线 （丁华平等，2020）

Fig.1 Chemical synthesis of resveratrol

Vinh 等（2020）从采自越南广宁省的桐花树叶子中获得一个新皂苷 3-*O*-[α-L-rhamnopy-ranosyl-(1→2)-α-Lrhamnopyranosyl-(1→2)-β-D-galactopyranosyl-(1→3)-β-D-Glucopy-ranosyl-(1→2)-β-D-(6′-*O*-methyl)glucuronopyranosyl]-13β,28-epoxy-3β,16α-dihydr-oxyolean (**3**) 和三个已知化合物 (3β,16α,20α)- 3,16,28-trihydroxyolean-12-en-29-oic acid 3-{O-β-D-glucopyranosyl (1→2)-O-[β-D-glucopyranosyl(1→4)]-α-Larabinopyranoside}(**4**)、aegicoroside A (**5**)、sakurasosaponin (**6**)。**4** 和 **5** 是细胞炎症因子 IL-12p40、IL-6、TNF-α 的有效抑制剂，IC_{50} 值分别为 2.37 ±0.46、5.12 ±0.58、2.38 ±0.31 μmol·L^{-1} 以及 2.37 ±0.46、5.12 ±0.58、2.38 ±0.31 μmol·L^{-1}。**3** 和 **6** 在 10 μmol·L^{-1} 时能显著促进 B16F10 黑色素瘤细胞凋亡，具有开发成治疗黑色素瘤新药的潜力。化合物 **5** 和 **6** 具有抗肿瘤活性，对 MCF7、A549 和 HCT116 细胞系具有较强的细胞毒性，IC_{50} 值范围为 2.89 ±0.02～9.86 ±0.21 μmol·L^{-1} (Vinh et

al., 2017）。

1.1.2 老鼠簕共附生微生物次级代谢产物

老鼠簕(*Acanthus ilicifolius*)为爵床科老鼠簕属植物，主要分布在我国海南、广西、福建等地，其具有消炎、消肿、治疗胃痛、咳嗽等作用（宁小清等，2013）。Cai 等 (2017) 从广西山口红树林自然保护区老鼠簕叶片的内生真菌 *Talaromyces stipitatus* 中获得 2 个新化合物 talaromyones A-B (**7-8**)和两个已知化合物 purpactin A (**9**)和 tenellic acids A (**10**)。**8**、**9** 和 **10** 显示中等抑制 α-葡糖苷酶活性，IC_{50} 值范围为 48.4～99.8 μmol·L^{-1}。**8** 对枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)具有抗菌活性，MIC 值为 12.5 μg·mL^{-1}。**9** 是 TMEM16A 介导的 Cl^-通道的抑制剂，IC_{50} 值约为 2 μmol·L^{-1}，可能有助于治疗与粘液高分泌相关的疾病(Chantapol et al., 2021)。**10** 具有抗人肝癌细胞活性，IC_{50} 值为 62.1 μg·ml^{-1}（温露等，2006）。

1.1.3 白骨壤及其共附生微生物次级代谢产物研究

白骨壤(*Avicennia marina*)又名海榄雌，为马鞭草科海榄雌属植物，其具有避孕作用，还用于感冒、痢疾和喉咙痛。易湘茜研究组对广西北海市的白骨壤果实中抗氧化成分进行了深入研究，从中获得 4 个新苯乙醇苷 marinoids F-I (**11-14**)(Yi et al., 2014)和 4 个新酚类化合物 marinoids J-M (**15-18**)(Gao et al., 2014)，1 个新咖啡酸衍生物 maricaffeolylide A (**19**)和 1 个新甾烷衍生物 maricyclohexene A (**20**)(Yan et al., 2015)。运用细胞法(CAA)测试抗氧化活性发现，**14**、**16**、**17**、**19** 显示出中等抗氧化活性，EC_{50} 分别为 26、23.0 ±0.71、36.2 ±1.83、24 ±0.3 μmol·L^{-1}。活性研究还发现，**15** 可有效改善 VD 大鼠的认知障碍，在 500 mg kg^{-1} 治疗 VD 大鼠后，大鼠 MDA 水平降低 27.53%，NO 水平降低 20.41%，GSH-Px 活性提高 11.26%，SOD 活性提高 20.38% (Yi et al., 2020）。

林永成研究组(Pan et al., 2010)从广西山口的白骨壤根部分离出真菌 *Phoma* sp.中获得 1 个新内酯 1,8-dihydroxy-10-methoxy-3-methyldibenzo[*b*,*e*] oxepine-6,11-dione (**21**)和 2 个新呫吨酮类化合物 1-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-6-methoxy-3-methyl-9*H*-xanthen-9-one (**22**)、1-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-3-methoxy-6-methyl-9*H*-xanthen-9-one (**23**)。**21**、**22** 对人口腔表皮样癌细胞 KB 和 KBv200 均无细胞毒活性。

1.1.4 木榄及其共附生微生物次级代谢产物

木榄(*Bruguiera gymnorrhiza*)属于红树科木榄属植物，常用于治疗咽喉肿痛，泄泻腹痛，出血，疟疾（谢雷卉等，2018）。郭跃伟研究组对从广东湛江、广西山口红树林保护区等地采集的木榄茎叶中获得了木榄二硫醇（**24**）、木榄八硫醇（**25**）、t rans-3,3′-dihydroxy-1,5,1,5-tetrathiacy-clodecane(**26**)、cis-3,3'- dihydroxy-1,5,1′,5′-tetrathiacyclodecane (**27**)、Gymnorrhizol (**28**)（Sun et al., 2004; 刘海利等，2008；Huang et al., 2009）等一系列结构新颖的含硫化合物。**24** 和 **28** 为新型 PTP1B 抑制剂，IC_{50} 值分别为 17.5、14.9 μmol·L^{-1}。通过对 **28** 的全合成进行研究，使用 Bunte 盐和硫醇的金属盐反应最终成功制备了化合物 **28**，合成反应见图 2。同时开展构-效关系和改变环上的二硫键为单硫键，采用四步法合成了木榄二硫醇(Chen et al., 2013)，具体见图 3。郭跃伟团队在合成 **28** 的过程中得到了一系列衍生物，其中 **5a** 对包括 TCPTP 在内的其他 PTP1B 表现出较强的选择性，**7j** 表现出最强的 PTP1B 抑制活性，IC_{50} 值为 4.54 μmol·L^{-1} (Gong et al., 2007) 。

图 2 Gymnorrhizol 的合成路线

Fig.2 Synthesis of Gymnorrhizol (Gong et al., 2007)

Reagents and conditions: (a) 40% aqueous HBr, CH_2Cl_2, 0 °C, 5 h, 85%; (b) 4-bromobenzene carboxylic acid, EDCI, DMAP, CH_2Cl_2, rt, 12 h, 88%; (c) Na_2S_2, cat. TBAB,$CHCl_3$, rt, 5 h, 60%; (d) Oxone, $NaHCO_3$, acetone, 2 h, 81%.

图 3 木榄二硫醇的合成路线

Fig.3 Synthesis of Bruguiesulfurol (Chen et al., 2013)

尚随胜（2006）从广西合浦县采集的木榄皮中获得的甜菊醇（**29**）具有较好的抗肿瘤活性，IC_{50} 为 92 μg·mL^{-1}。**29** 能抑制 α-葡萄糖苷酶和 HMG-CoA 还原酶，对 α-葡萄糖苷酶和 HMG-CoA 还原酶的 IC_{50} 分别为 68.75 、44.99 μg·mL^{-1}（张军等，2021）。

高程海研究组从广西北仑河口采集的木榄胚轴中获得的新生物碱 Gymnorrhizin A (**30**) 对乙肝病毒表面抗原(HbsAg)和乙型肝炎 e 抗原(HbeAg)的 IC_{50} 值分别为 4.37、4.89 mmol·L^{-1}，TI 值分别为 2.68、2.40（陈志勇等，2016）。获得的已知化合物莨菪亭（**31**）、开环异落叶松脂素（**32**）、Lyoniresinol-3α-O-β-D-glucopyranosides (**33**)对肿瘤细胞株 A549 显示出弱抑制活性，IC_{50} 值分别为 290.2、323.0、209.3 μg·mL^{-1}（易湘茜等，2013）。BrugymnosideA (**34**) 显示出高抗氧化活性，其 EC_{50} 值为 11.79 ± 0.78 μmol·L^{-1} (Yao et al., 2017)。四个新环己基乙腈衍生物 menisdaurins B-E (**35-38**)有显著抗乙肝病毒活性，EC_{50} 值范围为 5.1 ±0.2~87.7 ±5.8 μg·mL^{-1} (Yi et al., 2015)。

林永成研究组从广西木榄枝条获得内生真菌 *Aspergillus terreus* 中获得 1 个新化合物 8-hydroxyl-2- [1-hydroxyethy]-5,7-dimethoxynaphtho[2,3-b] thiophene-4,9-dione (**39**)和 5 个已知化合物 anhydrojavanici (**40**) 、8-O-methylbostrycoidin (**41**) 、3β,5α-dihydroxy-(22E,24R)-ergosta-7,22-dien-6-one (**42**)、NGA0187 (**43**)、beauvericin (**44**)。**40-41** 和 **43-44** 对 α-乙酰胆碱酯酶起显著抑制作用，IC_{50} 值分别为 2.01、6.71、1.89、3.09 μmol·L^{-1}。**42** 和 **44** 对 MCF-7、A549、Hela 和 KB 细胞有细胞毒性，IC_{50} 值分别为 4.98 和 2.02 μmol·L^{-1} (MCF-7)、1.95 和 0.82 μmol·L^{-1} (A549)、0.68 和 1.14 μmol·L^{-1} (Hela)、1.50 和 1.10 μmol·L^{-1} (KB) (Deng et al., 2013a)。后续再次获得 1 个新化合物 botryosphaerin F (**45**)，**45** 对 MCF-7 和 HL-60 癌细胞生长有抑制作用，IC_{50} 值为 4.49 和 3.43 μmol·L^{-1} (Deng et al., 2013b)。Chen 等(2007)从广西木榄的根部青霉属内生真菌 *Penicillium thomi* 中获得 1 个新联苯类化合物 4′5-dihydroxy-2,3-dimethoxy-4 (hydroxypropyl)-biphenyl (**46**)，其对肿瘤细胞株 A549、HepG2 和 HT29 有细胞毒活性，IC_{50} 值分别为 10.1、12.2、8.9 μmol·L^{-1}。孙承航研究

组从广西山口红树林采集的木榄叶片中分离的一株白色链霉菌 *Streptomyces albidoflavus* 中获得化合物(2R,3S,6S,7R,8R)-8-butyl-3-(3-formamido-2-hydroxybenzamido)- 2,6-dimethyl-4,9 -dioxo-1,5-dioxonan-7-ylace-tate (**47**)对烟草赤星病菌(*Alternaria alternata*)、番茄灰霉病菌(*Botrytis cinerea*)和番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)的MIC值分别为0.01、0.06、0.03 mg·mL^{-1}，优于商品杀菌剂杀芽素 (Yan et al., 2010)。后续从该菌中获得5,8-二烯十四酸（**48**）有强杀线虫活性，剂量为27.3 mg·L^{-1}时对秀丽隐杆线虫有活性，IC_{50}值为162.8 mg·L^{-1} (Tao et al., 2012)。

1.1.5 海漆及其共附生微生物次级代谢产物

海漆(*Excoecaria agallocha*)为大戟科海漆属植，常用治疗便秘、皮肤溃疡、手足肿毒，还具壮阳功效（宁小清等，2013）。Wang 等 (2004，2005，2006)从广西山口红树林国家级自然保护区的海漆中获得10个新的二萜类化合物为agallochaols A-F (**49-58**)。李泳新等(2010)从广西北海采集的海漆中获得1个新酚苷1-(3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzyl)-6-*O*-galloyl-1-*O*-β-D-glucopyranoside (**59**)。

Li等(2016)从广东湛江红树林国家级自然保护区采集的海漆中分离出1株二孢属内生真菌 *Lasiodiplodia* sp.中获得4个新大环内酯7-oxolasio diplodin (**60**)、enatiomer of 8,9-dihydrogreensporoneC (**61**)、(R)-14-methoxy-3-methyl-3,4,5,6,7,8,9,10-octahydro-1H-benzo[c][1]oxacyclododecine-1,11,12-trione (**62**)、ethyl-2,4-dihydroxy-6-(8′-hydroxynony l)-Benzoate (**63**)。**63**对人单核细胞型淋巴瘤细胞株THP1、人转移性乳腺导管腺癌细胞株MDA-MB-435、人非小细胞肺癌细胞株A549、人肝细胞癌细胞株HepG2和人结直肠癌细胞株HCT-116有中等细胞毒活性，其IC_{50}值分别为39.74、10.13、13.31、12.50、11.92 μmol·L^{-1}。其他化合物无明显的细胞毒活性。

1.1.6 秋茄及其共附生微生物次级代谢产物

秋茄（*Kandelia candel*）属于红树科秋茄属植物，是最耐寒的红树植物种类，在越南，中国广东、广西、海南等地均有广泛分布，常用于治疗止血、烫伤和风湿性关节炎（宁小清等，2013）。陈铁寓等（2006）从广西山口镇的秋茄茎皮中分离出的化合物白桦脂酸（**64**）、齐墩果酸（**65**）对CNE-1细胞具有弱细胞毒活性，IC_{50}值分别为8 192、3 532 μg·mL^{-1}。

Liu 等(2020)从广西山口镇的秋茄胚轴获得的内生真菌 *Talaromyces* sp.中获得2个新化合物 Talanaphthoquinone A-B (**66**，**67**) 和 1 个已知化合物 6-[1-(acetyloxy)ethyl]-5-hydroxy-2,7-dimethoxy-1,4-naphthalenedione (**68**)。**68** 能降低促炎因子白细胞介素1、白细胞介素6和肿瘤坏死因子(TNF)-α的基因水平。Huang 等(2013)从广西山口国家级红树林保护区采集的秋茄叶内生真菌 *Penicillium* sp.中获得1个新化合物α-吡喃酮混源萜烯 arigsugacin I (**69**)和 2 个已知化合物 arigsugacins F (**70**)和 territrem B (**71**)。3个化合物都有抗乙酰胆碱酯酶活性，IC_{50}值分别为0.64 ± 0.08、0.37 ± 0.11、7.03 ± 0.20 μmol·L^{-1}。

1.1.7 榄李次级代谢产物

榄李(*Lumnitzera racemose*)为使君子科榄李属植物，常用治疗糖尿病、腹泻、疟疾（宁小清等，2013）。王继栋等（2006）从榄李中分离到的2个活性次级代谢产物2-methyl-1,3-Dihydroxy-5-tridecylbenzene (**72**)和 1,3-dihydroxy-5-undecylbenzene (**73**)对蛋白

酪氨酸磷酸酶 1B (PTPlB)显示抑制活性，IC_{50} 值分别为 13.38 ±1.98、10.40 ±0.88 μmol ·L^{-1}。

1.1.8 海桑属次级代谢产物

拟海桑(*Sonneratia paracaseolaris*)和无瓣海桑(*S. apetala*)为桃金娘目海桑科海桑属植物。民间将海桑果实捣烂成糊状，用来止血或治疗扭伤，其叶、花和果实用水煎可作为内科用药（易湘茜等，2013）。Chen 等 (2011) 从广东湛江采集的红树科拟海桑茎皮的甲醇萃取物获得 α-丁烯酸内酯的二聚体（**74**），其对双特异性磷酸酶表现出很好的抑制活性，IC_{50} 值为 6.44 μmol·L^{-1}。易湘茜研究组从广西北仑河口采集的无瓣海桑果实中分离鉴定的异鼠李素（**75**）、木栓酮（**76**）、熊果酸（**77**）对 HepG2 显示出抗氧化活性，其 EC_{50} 值分别为 25.8 ±1.3、62.1 ±3.5 和 45.2 ±2.8 mmol ·L^{-1}（易湘茜等，2013）。无瓣海桑果实提取物能有效延缓小鼠的衰老和提高其记忆能力（李家怡等，2019；易湘茜等，2019），通过对无瓣海桑果实中起延缓衰老的部位进行了深入挖掘，发现 4 个新化合物 sonneradons A-D (**78-81**)，**78** 对线虫具有最显著的抗衰老作用，在浓度为 100、300 μmol·L^{-1} 时，分别增加线虫的生存时间为 30.83% ±0.74%、34.48% ±0.92%。此外，**78** 还能显著减轻线虫因衰老引起的泵送和弯曲减少，表明化合物 **78** 在抗衰老方面具有很大的应用潜力。分子对接(molecular docking)表明，HSF-1 通路可能是化合物 **78** 抗衰老作用的关键通路(Yi et al., 2020)。

1.2 半红树植物及其共附生微生物次级代谢产物

1.2.1 海芒果次级代谢产物

海芒果(*Cerbera manghas*)属于夹竹桃科海芒果属，主要分布于我国的广东、广西和台湾地区，常用于催吐、泻下以及制作外科膏药和麻醉药。Deng 等(2014)从广西防城港采集的海芒果中提取出一种强心甙 (-)-17β-Neriifolin (**82**)，**82** 对红蜘蛛的雌成虫、蛹、幼虫、卵具有高度的触杀活性，24 h 内的 IC_{50} 值分别为 0.28、0.29、0.28、1.45 mg ·mL^{-1}。

1.2.2 苦槛蓝及其共附生微生物次级代谢产物

苦槛蓝(*Myoporum bontioides*)为多年生灌木或乔木，其有驱风、解毒等作用（叶慧娟，2014）。谷文祥研究组从采自广东省雷州半岛的苦槛蓝叶中鉴定的化合物 5,7-二羟基二氢黄酮（**83**）对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌有一定的抑制作用，其 MIC 值为 62.50 μg·mL^{-1}（戴航，2013；叶慧娟等，2014）。桔皮素（**84**）、甜橙素（**85**）、二氢山柰酚（**86**）、木犀草素（**87**）对香蕉炭疽菌具有较好的抑菌活性，IC_{50} 值分别为 271.99、159.22、192.67、81.10 μg·mL^{-1} 。

Wang 等(2015)从中国雷州半岛的苦槛蓝根部分离得到的一株内生真菌 *Alternaria* sp.中获得新的环己烯酮 (±)-(*4R**,*5S**,*6S**)-3-amino-4,5,6-trihydroxy-2-methoxy-5-methyl-2-cyclohexen-1-one (**88**) 和环戊烯酮衍生物 (±)-(*4S**,*5S**)-Trihydroxy-3-methoxy-4-meth-oxycarbonyl-5-methyl-2-cyclopenten1-one (**89**)，2 个新的咕吨酮衍生物 4-chloro-1,5-dihydroxy-3-hydroxymethyl-6-methoxycar-Bonyl-xanthen-9-one (**90**)和 2,8-dimethoxy-1,6-dimethoxy-carbonyl-xanthen9-one (**91**)。**88**、**89** 显示出有效的 ABTS 清除活性，EC_{50} 值分别为 8.19 ± 0.15、16.09 ± 0.01 μmol·L^{-1}，**89**、**90** 对禾谷镰孢菌

MIC 值分别为 215.52、107.14 μmol·L^{-1}，**90** 抗香蕉炭疽病菌的 MIC 值为 214.29 μmol·L^{-1}。

1.2.3 水黄皮共附生微生物次级代谢产物

水黄皮（*Pongamia pinnata*）属于蝶形花科水黄皮属，常被用于催吐、藓疥和治疗疙疮、糖尿病等（宁小清等，2013）。谭德超等（2018）研究发现水黄皮醇提物有抑制前列腺癌 DU145、PC3 细胞增殖的作用。从广西水黄皮茎组织内生真菌 *Nigrospora* sp.中获得 3 个新的化合物 6-O-desmethyldechlorogriseofulvin (**92**)、6′-hydroxygriseofulvin (**93**)和 2,3-didehydro-19a-hydroxyl-14-epicochlioquinone B (**94**)。**94** 对人乳腺癌细胞株 MCF-7、胰腺癌细胞株 SW1990、肝癌细胞株 SMMC7721 具有强细胞毒活性，IC_{50} 值分别为 4、5、7 μg·mL^{-1} (Zhou et al., 2012)。

2 北部湾海草次级代谢产物

海草(seagrass)是生长于热带和温带海域浅水中的单子叶植物，全球海草有 72 种（Duffy et al., 2019），中国现有海草 22 种，隶属于 10 属 4 科，约占全球海草种类数的 30%。海草次级代谢产物具有抑菌、抗氧化和防污损生物附着等生物活性（Kim, 2021）。目前，主要对北部湾海草中眼子菜科的大叶藻属、针叶藻属、二药藻属，水鳖草科的喜盐草中次级代谢产物进行了研究（郑凤英等，2013）。步琳（2015）从广西北海采集的喜盐草中获得 2 个黄酮类化合物芹菜素-7-*O*-β-葡萄糖苷（**95**）、柯伊利素-7-*O*-β-葡萄糖苷（**96**）。**95** 和 **96** 都具有清除羟基自由基的能力，IC_{50} 值分别为 0.53、0.44 μg·mL^{-1}。研究表明，**95** 还能抑制 HIV 病毒复制，具有抗 HIV 病毒的生物活性（Li & Peng, 2013）。漆淑华研究组从海南省采集的海菖蒲(*Enhalus acodoides*)中获得的木犀草素（**87**）、胡萝卜苷（**97**）和二十六醇（**98**）显示出细胞毒性，**97** 和 **98** 有抑制海洋细菌 *Loktanella honghongensis* 的活性，抑菌圈分别为 3.10 ±0.59、4.25 ±0.67 mm。**87**、**98** 和木犀草素-4′葡萄糖醛酸苷（**99**）对 *Pseudoalteromonas piscida*、*Rhodovulum* sp.、 *Ruegeria* sp.、*Vibrio alginolyticus*、 *V. furnissi*、*V. halioticoli*、*V. harveyi* 等 7 株海洋污损指示菌显示出弱抑制活性，抑菌圈范围在 2.00 ±0.17～3.34 ±0.44 mm 之间。**99** 显示出显著抑制苔藓虫活性，EC_{50} 值为 0.52 μg·mL^{-1} (Qi et al., 2008)。此外，从海南省陵水县采集的泰来草中分离出了一种新苯乙烷衍生物 (s)-methoxy-(3′,5′-dimethoxy-4′-hydroxyphenyl)ethaneiol（**100**）(Qi et al., 2012)。Wang 等(2019)从海菖蒲中分离到两个新型二萜 Enhoidin A(**101**)和 Enhoidin B(**102**)，**101** 具有较低的细胞毒活性，IC_{50} 值范围为 40～100 μg·mL^{-1}，**102** 无细胞毒活性，IC_{50}＞77 μg·mL^{-1}。Zhu 等(2019)从海菖蒲中分离得到的 Luteolin-7-O-glucuronide(**103**)具有杀藻活性，EC_{50} 为 34.29 μg·mL^{-1}，具有作为新型杀藻剂的潜在应用价值。

3 北部湾藻类及其共附生微生物次级代谢产物

北部湾海藻种类多，资源丰富，拥有褐藻门、红藻门、绿藻门等 3 门，其中红藻的物种最丰富，绿藻的种类最少（丁兰平等，2014）。

3.1 褐藻门藻类及其共附生微生物次级代谢产物

马尾藻(*Sargassum confusum*)属于褐藻门圆子纲墨角藻目马尾藻科，具有止血、消痰、清除体热等功能，有较高药用价值(Li et al., 2017)。汤海峰等（2002）从广西北海的褐藻果叶马尾藻(*S. carpophyllum*)中分离得到戈米辛 N（**104**）、13^2S-羟基脱镁叶绿素 a（**105**）、脱镁叶绿素 a（**106**）。**104−106** 都有诱导稻瘟霉菌丝变形活性，最小表形浓度分别为 157、282、287 μmol·L^{-1}。**104** 能抑制人早幼粒细胞白血病 HL-60，IC_{50} 值为 4.8 μg·mL^{-1}。**105**、**106** 在 20 μg·mL^{-1} 时对人乳腺癌细胞株 MCF-7 抑制率分别为 43%、10%，对人肿瘤癌细胞株 A549 的抑制率为 24%、9%。**106** 可抑制多种人癌细胞生长，在 14 J cm^{-2} 光辐射下，对不同类型的癌细胞均存在光动力效应，其 IC_{50} 值为 70～200 nmol Ł$^{-1}$，特别是在抗前列腺癌方面表现出巨大的潜力，联合 PDT 治疗处理人前列腺癌细胞 PC-3M，其存活率显著降低到约 10%（谢立国等，2021）。徐石海等（2002）从广西北海匐枝马尾藻(*S. polycystcum*)中分得新化合物豆甾-3β-羟基-5, 23, 25-三烯（**107**）。鼠尾藻 (*S. thunbergii*)为北太平洋西部特有的暖带性海藻，在我国的辽东半岛南至雷州半岛常见分布。金京等（2011）从海南临高新盈镇海域鼠尾藻(*S. thunbergii*)乙醇提取物中分离得到有卤虫致死活性的化合物 2-[(3S,7S,11S)-3-hydroxy-3,7,11,15-tetramethylhexadecyl]-3,5,6-trimethylcyclohexa2,5-diene-1,4-dione (**108**)、盐藻甾酮（**109**）、过氧化麦角甾醇（**110**）。3 个化合物在浓度为 25 μg·mL^{-1} 时卤虫致死率分别为 54.3%、44.5%、45.5%。**110** 还有中强度的斑马鱼胚胎致死毒性，72 h 的 EC_{50} 为 21.7 μg·mL^{-1}。Peng 等(2018)从雷州半岛北部湾沿岸的褐藻（*S. naozhouenes*）分离出 1 个新异戊二烯衍生物 sargassumone (**111**)和已知结构的降异戊二烯 (+)-epiloliolid (**112**)，**111** 对 DPPH 自由基的 EC_{50} 为 17±0.35 mmol Ł$^{-1}$，且对白色念球菌(*Candida albicans*)、耐氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、大肠杆菌(*Escherichia coil*)的抑菌圈分别为 6.50 ±0.20、8.20 ±0.11、7.00 ± 0.20 mm。

Yang 等(2006)从中国广东湛江一株褐藻马尾藻（*Sargassum*）内生真菌(*Sargassum* sp.)中获得 2 个新大环内酯 6-oxo-de-*O*-methyllasiodiplodin (**113**)和(*E*) -9-etheno-lasiodiplodin (**114**)。

3.2 红藻门藻类次级代谢产物

关灼斌（2020）从广东湛江市徐闻海域刺枝鱼栖苔(*Acanthophora spicifera*)获得新吡咯酮生物碱 (R,E)-4-ethylidene-3-hydroxy-3-methylpyrrolidine-2,5-dione (**115**) 和新单萜内酯 isololiolide A (**116**)。**116** 具有细胞毒性，能够通过激活 caspase-3、降低 Bcl-2 水平、增加 p53 表达和 PARP 切割诱导肝癌细胞凋亡（Catarina et al., 2016）。Lin 等(2020)从同一地点的刺枝鱼栖苔中获得新吡咯酮生物碱 acanthophoraine A (**117**)。

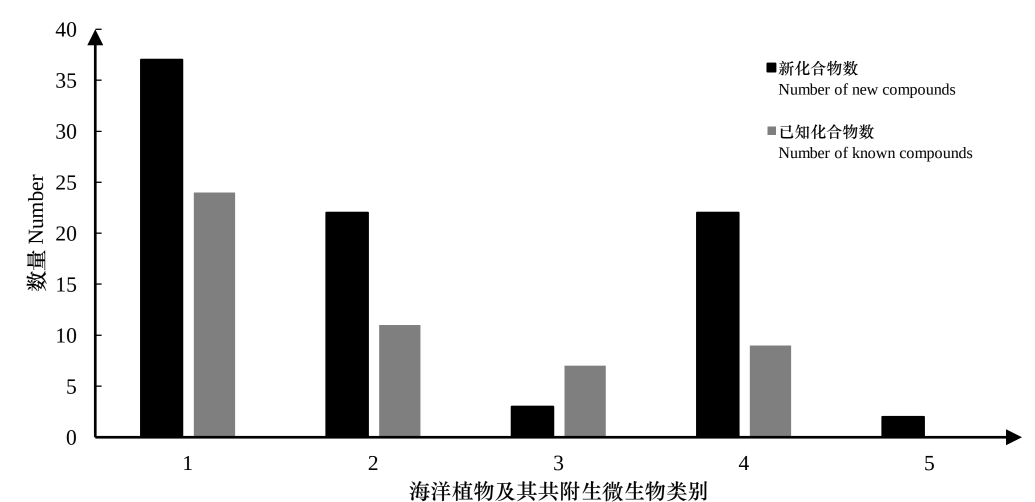
3.3 绿藻门藻类次级代谢产物

刘定权等（2012）从中国广东湛江南海海域采集的总状蕨藻(*Caulerpa racemose*)中获得 Racemosols A-C (**118-120**)、Racemosol D (**121**)、Racemosins A-C (**122-124**)、Caulerchlorin (**125**)、(23E)-B Sitost-23-ene-28-one (**126**)、(8E,12Z,15Z)-10-hydroxy-8,12,15-octadecatrien-4,6 diynoic acid (**127**)、Caulerterpenoids A-B(**128-129**)等 12 个新化合物。**125** 对新型隐球菌(*Cryptococcus neofrmans*)有一定的抑制活性。李代春等（2020）从广东省湛江市徐闻县总状蕨藻中分离得到 6 个新化合物 caulerpalide A (**130**)、(+)-caulerpalide B (**131**)、(-)-caulerpalide B (**132**)、caulerine A (**133**)、caulerspiro A-B (**134-135**)。ursolic acid (**136**)对粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)和金

黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)有显著抑制增殖作用，MIC 值分别为 8、32 μg·mL^{-1}。

4 结论

北部湾海域是我国生物多样性最丰富的海域之一，其海洋植物及其共附生微生物资源是我国海洋资源的重要组成部分。论文通过综述了北部湾海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物的研究进展，共获得 136 个化合物，从 11 种红树植物中获得 37 个新化合物和 24 个已知化合物，从 7 株红树共附生微生物中获得 22 个新化合物和 11 个已知活性化合物，从 3 种海草植物中获得 3 个新化合物和 7 个已知活性化合物，从 6 种海藻中获得 22 个新化合物和 9 个已知化合物，从海藻共附生微生物中获得 2 个新化合物。如图 4 所示，对北部湾海洋植物及其共附生次级代谢产物数量统计表明，红树及其共附生微生物是近年来的研究热点，其次级代谢产物占比最高，这与物种数量相对丰富、位于滩涂采摘便利、拥有广泛的民间药用基础而有关。海草和海藻及其共附生微生物的研究相对较少，原因可能为海草和海藻具有季节性、采集样品较困难、需配备特殊的交通工具和采集工具，以上原因都会对开展研究工作有一定的影响。通过海藻及其共附生微生物的次级代谢产物数量统计发现，虽然其研究较晚，但新代谢产物数量占比最高，现阶段对海藻及其共附生微生物的研究主要在大型藻类，微型藻类及其共附生微生物较少涉及，而这是今后海洋天然产物研究的一个重要方向。



1. 红树；**2**. 红树共附生微生物；**3**. 海草；**4**. 海藻；**5**. 海藻共附生微生物。

1. Mangrove; **2**. Mangrove co-epiphytic microorganisms; **3**. Seagrass; **4**. Algae; **5**. Algae co-epiphytic microorganisms.

图 4 海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物数量

Fig. 4 Number of secondary metabolites of marine plants and their co-epiphytic microorganisms

通过对北部湾海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物结构及其数量统计发现（图 5，图 6），次级代谢产物以萜类、黄酮类、内脂类、甾体、生物碱、酚酸类等居多，同时一些结构新颖和活性显著的化合物也陆续被陆续挖掘出来，这与海洋植物及其共附生微生物所处高盐、高温及其低氧的海洋环境有关，丰富的次级代谢产物结构为新药发现提供了更多可能。关注海洋植物及其共附生微生物的次级代谢产物结构与活性相关性可知，以上次级代谢产物大多数具有良好的抗菌杀菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、治疗心血管疾病以及免疫调节功能等功效。红树次级代谢产物活性较丰富，追溯原因为红树植物在北部湾民间多有药用记载，科研人员以此对其进行目的更加明确的研究，如木榄在民间具有清热解毒之功，京族医书有其

主治乙型肝炎的记录，从中分离出具抗乙型肝炎活性的生物碱和腈类化合物。榄李在民间有治疗糖尿病的功效，从榄李中分离到对 PT1B 起抑制活性的甾体化学成分。白骨壤在民间有预防感冒，提高免疫力的功效，从中分离出了起抗氧化和抗炎作用的苯乙醇苷类和新酚类化合物等。红树的化学成分及其药理活性的研究为许多药物的研发提供了参考依据，如从桐花树中分离出的天然抗氧化剂白藜芦醇，木榄中分离出的 PTP1B 抑制剂，白骨壤中能有效改善 VD 大鼠的新酚类化合物和能治疗心血管性痴呆的苯乙醇苷片剂等。海草的次级代谢产物主要为黄酮类、酚类、脂类化合物，活性为抑菌和清除自由基等。海藻主要含多糖类、多酚类、萜类等次级代谢产物，其具有抗氧化、抗菌、调节免疫、抗肿瘤、抗凝血、降血糖等活性。海洋植物共附生微生物的次级代谢产物是近些年开始研究的热点，以真菌、细菌和放线菌为主，其次级代谢产物主要包括生物碱、萜类、酚酸类、甾醇类等，具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、杀虫等活性。丰富的次级代谢产物结构类型呈现出多种药理活性，现阶段对起显著活性的化合物的构效关系研究及其成药性评价也是一大热点，从中获得化合物的最佳结构类型为研制新型药物提供了先导化合物。

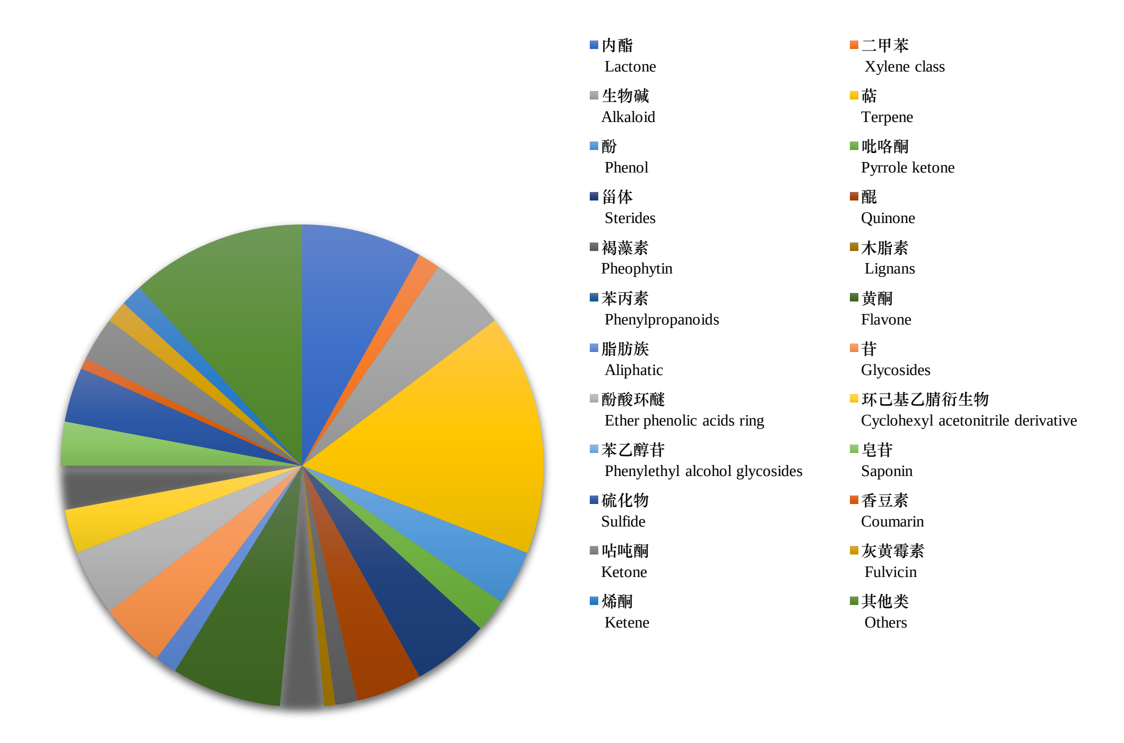
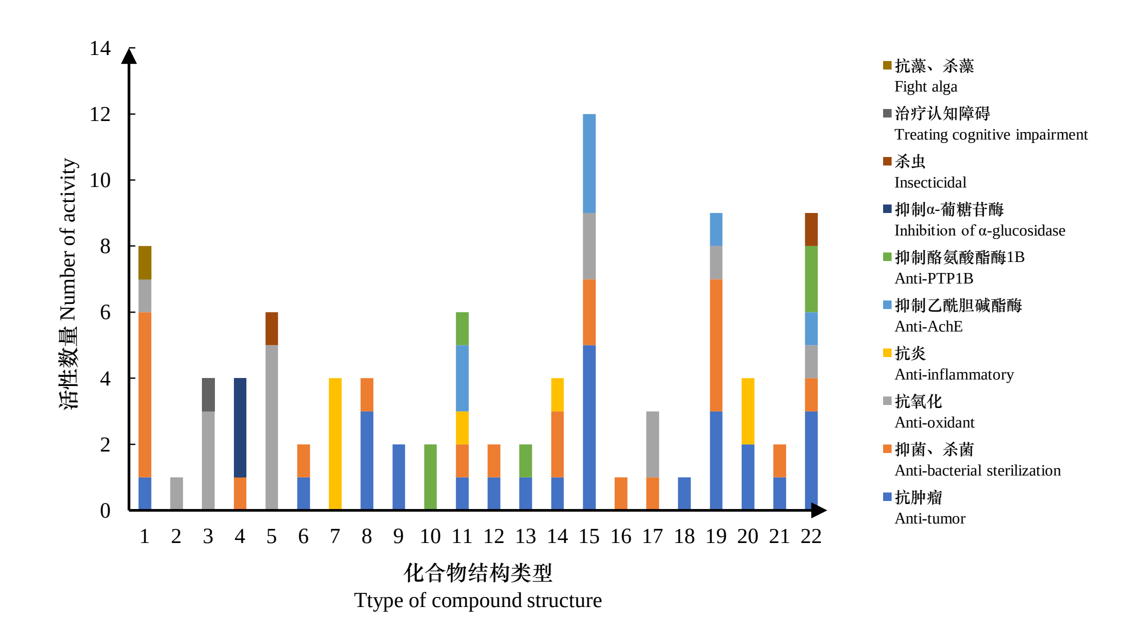


图 5 海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物结构类型

Fig. 5 Structural types of secondary metabolites of marine plants and their co-epiphytic microorganisms



1. 黄酮；**2**. 苯乙醇苷；**3**. 酚；**4**. 酚酸环醚；**5**. 苷；**6**. 褐藻素；**7**. 环己基乙腈衍生物；**8**. 苯丙素；**9**. 灰黄霉素；**10**. 硫化物；**11**. 醌；**12**. 木脂素；**13**. 内酯；**14**. 生物碱；**15**. 萜；**16**. 咕吨酮；**17**. 烯酮；**18**. 香豆素；**19**. 甾体；**20**. 皂苷；**21**. 脂肪族化合物；**22**. 其他类。

1. Phenylpropanoids; **2**. Phenylethyl alcohol glycosides; **3**. Phenol; **4**. Ether phenolic acids ring; **5**. Glycosides; **6**. Pheophytin; **7**. Cyclohexyl acetonitrile derivative; **8**. Flavone; **9**. Fulvicin; **10**. Sulfide; **11**. Quinone; **12**. Lignans; **13**. Lactone; **14**. Alkaloid; **15**. Terpene; **16**. Ketone; **17**. Ketene; **18**. Coumarin; **19**. Sterides; **20**. Saponin; **21**. Aliphatic; **22**. Others.

图 6 海洋植物及其共附生微生物次级代谢产物结构与活性关系统计

Fig. 6 The relationship between structural types and activities of secondary metabolites of marine plants and their co-epiphytic microorganisms

5 展望

北部湾地处热带和亚热带区域，拥有国内面积最大红树林区和多个海草床生长区。红树林和海草床生态系统都拥有丰富的海洋微生物类群。目前国际上海洋药物领域重点关注海洋微生物来源的结构新颖活性化合物，已经成为研究热点（马丽丽等，2021）。中国在海洋大型藻类来源寡糖类化合物及其创新药物领域领先全球，而北部湾海洋植物寡糖研究基本无文献报道。南方医科大学吴军研究员从中国南海前沟藻属底栖甲藻新物种中发现了超级碳链化合物的新家族成员 Benthol A (Jiang et al., 2021)，表明海洋微藻的中分子化合物领域具有巨大研究空间。

海洋生物医药产业是向海经济的重要组成部分，是潜力巨大的战略性新兴产业，复合增速是海洋生产总值增速的 2 倍，是近十年来海洋产业中增长最快的领域。北部湾海洋植物及其共附生微生物中活性次级代谢产物研究是海洋生物医药产业的基础和核心，学者们在此研究过程中已获得了较多的研究成果，但在探索过程中仍然存在着许多不足和面临着艰难的挑战，如样品采集过程的困难，样品量的稀缺，因化合物量缺乏而导致的药理学研究停止，未见成药性或临床研究，理论研究与实际应用脱节，运用新技术较少等。因此，将北部湾海洋可持续植物资源优势合理地利用起来，从中去挖掘出更多有价值的海洋新药尤为重要。建议从以下 7 个方面继续开展研究：1. 在对北部湾海洋植物的合理开发利用，继续扩大北部湾

海洋植物深度挖掘其次生代谢产物，获得更多结构新颖的次级代谢产物，扩大活性筛选范围，加深活性探测层次，开展作用机理研究；2. 开展活性显著、结构新颖、机理清晰的次级代谢产物的化学合成或生物合成研究，完全解决后续临床前研究或临床实验的药源不足问题；3. 充分挖掘海洋植物共附生微生物种类，通过深入研究海洋微生物活性次级代谢产物，扩大北部湾海洋药库规模，增加候选药物种类；4. 整合区内外研究单位、药厂和医院资源，产学研用单位充分协作，加大北部湾来源且活性显著次级代谢产物成药性和临床研究；5. 寡糖类药物现在为国际研究热点，北部湾海洋植物中寡糖类次级代谢产物研究方兴未艾，建议更多关注北部湾海洋植物中寡糖类活性次级代谢产物研究；6. 开展北部湾海洋微藻分类学研究，建立海洋微藻实验室内养殖体系，开启北部湾海洋微藻中分子化合物研究序幕；7. 人工智能（AI）已经广泛应用在靶点药物研发、药物挖掘、化合物筛选、预测 ADMET 性质、药物晶型预测、病理生物学研究、药物再利用等医药研发重点研究领域，应用 AI 开展药物研究事半功倍。因此，应该借助人工智能（AI）深度参与北部湾海洋植物及其共附生微生物中新型次级代谢产物的发现与创新药物成药性和临床研究，加快创新药物研究进度。

参考文献：

ALRAFAS HR, BUSBEE PB, CHITRALA KN, et al., 2020. Alterations in the gut microbiome and suppression of histone deacetylases by resveratrol are associated with attenuation of colonic inflammation and protection against colorectal cancer[J]. J Clin Med, 9(6): 1796-1821.

BU L, 2015. Study on extraction, purification and antioxidant activity of flavonoids from halophilus halophylla[D]. Qingdao: Ocean University of China. [步琳，2015. 喜盐草黄酮类化合物的提取、纯化及抗氧化活性研究[D]. 青岛：中国海洋大学.]

CAI RL, CHEN SH, LONG YH, et al., 2017. Depsidones from talaromyces stipitatus SK-4, an endophytic fungus of the mangrove plant *Acanthus ilicifolius*[J]. Phytochem Lett, 20: 196-199.

CARROLL AR, COPP BR, DAVIS RA, et al., 2021. Marine natural products[J]. Nat Prod Res, 38(2): 362-413.

CHEN GY, ZHU Y, WANG H, et al., 2007. The metabolites of a mangrove endophytic fungus, *Penicillium thomi*[J]. Asian Nat Prod, 9 (2): 159-164.

CHEN J, JIANG CS, MA WQ, et al., 2013. The first synthesis of natural disulfide bruguiesulfurol and biological evaluation of its derivatives as a novel scaffold for PTP1B inhibitors[J]. Bioorg Med Chem Lett, 23(18): 5061-5065.

CHEN TY, LONG SJ, 2006. Study on chemical constituents and pharmacological action of *Kandelia candel*[J]. J NW Pharm, 21(3): 137-138. [陈铁寓和龙盛京，2006. 秋茄的化学成分和药理作用研究概况[J]. 西北药学杂志，21 (3)：137-138.]

CHEN XL, LIU HL, LI J, et al., 2011. Paracaseolide A, first α-alkylbutenolide dimer with an unusual tetraquinane oxacage bislactone skeleton from Chinese mangrove *Sonneratia paracaseolaris*[J]. Org Lett, 13(19): 5032-5035.

CHEN ZY, QU CH, LU J, et al., 2016. Study on a new alkaloid from the *Bruguiera gymnorrhiza* of Rhizoma xylem and its anti-hepatitis B virus activity[J]. Guihaia, 36(2): 236-239. [陈志勇，曲彩红，卢静，等，2016. 木榄胚轴中一个新生物碱及其抗乙肝病毒活性研究[J]. 广西植物，36 (2)：236-239.]

DAI H, HUANG LL, GUO YH, et al., 2013. Flavonoids in the leaves of *Myoporum bontioides* A. Gray[J]. J Trop Subtrop Bot, 21 (3): 266-272. [戴航，黄立兰，郭育晖，等，2013. 苦槛蓝

叶中的黄酮类化合物[J]. 热带亚热带植物学报，21 (3)：266-272.]
DENG CM, HUANG CH, WU QL, et al., 2013a. A new ses-quiterpene from the mangrove endophytic fungus *Aspergillus terreus* (No. GX7-3B) [J]. Nat Prod Res, 27(20): 1882-1887.
DENG CM, LIU SX, HUANG CH, et al., 2013b. Secondary metabolites of a mangrove endophytic fungus *Aspergillus terreus* (No. GX7-3B) from the South China Sea[J]. Mar Drugs, 11(7): 2616-2624.
DENG YC, LIAO YM, LI JJ, et al., 2014. Acaricidal activity against panonychus citri and active ingredient of the mangrove plant *Cerbera manghas*[J]. Nat Prod Com, 9(9): 1265-1268.
DING HP, GU QX, JIANG CF, et al., 2020. Synthesis of resveratrol[J]. J Yangzhou Univ (Nat Sci Ed), 23(4): 22-26. [丁华平，顾祁昕，蒋程飞，等，2020. 白藜芦醇的合成[J]. 扬州大学学报(自然科学版)，23 (4)：22-26.]
DING LP, WANG Z, HUANG BX, et al., 2014. Research and application prospect of macroalgae resources in Beibu gulf[J]. Guangxi Sci, 21 (6): 561-568. [丁兰平，王展，黄冰心，2014. 北部湾大型海藻资源研究及应用展望[J]. 广西科学，21 (6)：561-568.]
DU Q, WEI WM, MI DQ, 2016. Knowledge and present situation of ethnobotany of medicinal mangrove of Jing nationality[J]. Guihaia, 36(4): 405-412. [杜钦，韦文猛，米东清，2016. 京族药用红树林民族植物学知识及现状[J].广西植物，36 (4)：405-412.]
DUFFY JE, LISABDRO BC, JOAQUIN T, et al., 2019. Toward a coordinated global observing system for seagrasses and marine macroalgae[J]. Front Mar Sci, 6:317
FENG YD, FENG HL, 2021. Progress and analysis of modern marine medicine research and development[J]. J Appl Ocean, 40(2):366-371.[冯贻东和冯汉林，2021. 现代海洋药物研发进展与浅析[J]. 应用海洋学学报，40 (2)：366-371.]
GAO CH, YI XX, HE BJ, et al., 2011. Advances in studies on chemical constituents and biological activities of mangrove plants in Guangxi[J]. Guangxi Acad Sci, 27(3): 251-256. [高程海，易湘茜，何碧娟，等，2011. 广西红树植物化学成分及生物活性研究进展[J]. 广西科学院学报，27 (3)：251-256.]
GAO CH, YI XX, XIE WP, et al., 2014. New antioxidative secondary metabolites from the fruits of a Beibu gulf mangrove, *Avicennia marina*[J]. Mar Drugs, 12(8): 4353-4360.
GONG JX, SHEN X, YAO LG, et al., 2007. Total synthesis of gymnorrhizol, an unprecedented 15-membered macrocyclic polydisulfide from the Chinese mangrove *Bruguiera gymnorrhiza*[J]. Org Lett, 9(9): 1715-1716.
GONG SY, LIU YL, LI SM, et al., 2020. Research progress of marine traditional chinese medicine[J]. Anhui Agric Sci, 48(8): 26-29. [龚世禹，刘艺琳，李世明，等，2020. 海洋中药的研究进展[J].安徽农业科学，48 (8)：26-29.]
GUAN ZB, 2020. Study on the secondary metabolites of the perichoides of seaweed[D]. Ji’nan: Ji’nan University. [关灼斌，2020. 海藻刺枝鱼栖苔的次生代谢产物研究[D]. 暨南：暨南大学.]
HUANG XS, SUN XF, DING B, et al., 2013. A new anti-acetylcholinesterase α-pyrone meroterpene, arigsugacin I, from mangrove endophytic fungus *Penicillium* sp. sk5GW1L of *Kandelia candel*[J]. Planta Med, 79(16): 1572-1575.
HUANG XY, WANG Q, LIU H L, et al., 2009. Diastereoisomeric macrocyclic polydisulfides from the mangrove *Bruguiera gymnorrhiza*[J]. Phytochemistry, 70(17): 2096-2100.
JIANG ZP, SUN SH, YU Y, et al., 2021. Discovery of Benthol A and its challenging stereochemical assignment: opening up a new window for skeletal diversity of

super-carbon-chain compounds[J]. Chem Sci, 12(30): 10197-10206.
JIN J, SHAO CL, CUI YD, et al., 2011. Study on secondary metabolites and their bioactivity of a species of sargactyloides from South China Sea[J]. J Ocean Univ Chin (Nat Sci Ed), 41(S1): 369-373. [金京，邵长伦，崔怡迪，等，2011. 一种南海鼠尾藻次级代谢产物及其克生活性研究[J]. 中国海洋大学学报(自然科学版)，41(S1)：369-373.]
KIM DH, MAHOMOODALLY MF, SADEER NB, et al., 2021. Nutritional and bioactivepotential of seagrasses: A review[J]. S Afr J Bot, 137: 216-227.
KOBAEK-LARSEN M, EL-HOURI RB, CHRISTENSEN LP, et al., 2017. Dietary polyacetylenes, falcarinol and falcarindiol, isolated from carrots prevents the formation of neoplastic lesions in the colon of azoxymethane-induced rats[J]. Food Funct, 8(3): 964-974.
LI C, LI XS, YOU LJ, et al., 2017. Fractionation preliminary structural characterization and bioactivities of polysaccharides from *Sargassum pallidum*[J]. Carbohyd Polym, 155: 261-270.
LI DC, 2020. Studies on the chemical constituents of tubular varieties of pteridophyta racematis [D]. Ji'nan: Ji'nan University. [李代春，2020. 总状蕨藻管状变种的化学成分研究[D]. 暨南：暨南大学.]
LI J, XUE YY, YUAN J, et al., 2016. Lasiodiplodins from mangrove endophytic fungus *Lasiodiplodia* sp. 318# [J]. Nat Prod Res, 30(7): 755-760.
LI JY, YI XX, DU ZC, et al., 2019. Effects of the extracts of *Sonneratia apetala* fruit on antioxidantive ability in aging mice induced by D-galactose[J]. Mode Trad Chin Med Mat Med-World Sci Technol, 21(4): 647-651. [李家怡，易湘茜，杜正彩，等，2019. 无瓣海桑果实提取物对 D-半乳糖致衰老小鼠抗氧化能力的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化，21(4)：647-651.]
LI MY, XIAO Q, PAN JY, et al., 2009. Natural products from semi-mangrove flora: source, chemistry and bioactivities[J]. Nat Prod Res, 26(2): 281-298.
LI T, PENG T, 2013. Traditional Chinese herbal medicine as a source of molecules with antiviral activity[J]. Ant Res, 97(1): 1-9.
LI Y, DAI JK, QI Y, et al., 2009. Pharmacological action and synthesis pathway of resveratrol[J]. Anhui Agric Sci, 37(11): 4844-4845. [李燕，戴佳锟，祁洋，等，2009. 白藜芦醇的药理作用及其合成途径研究进展[J]. 安徽农业科学，37(11)：4844-4845.]
LI YX, YU X, YU SJ, et al., 2010. Phenolic glucopyranosides from the Chinese mangrove plant *Excoecaria agallocha* L.[J]. J Chin Pharm Sci, 19(4): 256-259. [李泳新，于霞，于善江，等，2010. 红树植物海漆中的酚苷类化合物（英文）[J]. J Chin Pharm Sci, 19(4)：256-259.]
LIN JL, LIANG YQ, LIAO XJ, et al., 2020. Acanthophoraine A, a new pyrrolidine alkaloid from the red alga *Acanthophora spicifera*[J]. Nat Prod Res, 34(14): 2065-2070.
LIU DQ, 2012. Studies on chemical constituents and biological activities of *Caulerpa racemosa* from the South China Sea[D]. Nanchang: Nanchang University. [刘定权，2012. 中国南海总状蕨藻（*Caulerpa racemosa*）化学成分及生物活性研究[D]. 南昌：南昌大学.]
LIU H J, YAN C, LI CQ, et al., 2020. Naphthoquinone derivatives with anti-inflammatory activity from mangrove-derived endophytic fungus *Talaromyces* sp. SK-S009[J]. Molecules, 25(3): 576-584.
LIU HL, SHEN X, JIANG HL, et al., 2008. Studies on the structure of novel and rare polydisulfide macrocyclic compounds from the Chinese mangrove plant, *Bruguiera gymnorrhiza*[J]. Org Chem, (2): 246-251. [刘海利，沈旭，蒋华良，等，2008. 中国红树植

物木榄 *Bruguiera gymnorrhiza* 中新颖罕见多聚二硫大环化合物的结构研究[J]. 有机化学，(2)：246-251.]
MA LL, TIAN XP, LI GJ, et al., 2021. Research status and trend of natural products derived from marine microorganisms[J]. J Trop Ocean, 40(5): 134-146. [马丽丽，田新朋，李桂菊，等，2021. 海洋微生物来源天然产物研究现状与态势[J]. 热带海洋学报, 40(5): 134-146.]
NING XQ, LIN YB, TAN YF, et al., 2013. Study on the species of medicinal mangrove plants in Guangxi and their folk medicinal effects[J]. Guid Chin Med, 11(18): 73-75. [宁小清，林莹波，谈远锋，等，2013. 广西药用红树植物种类及其民间药用功效研究[J]. 中国医药指南，11(18)：73-75.]
PAN JH, DNEG JJ, CHEN YG, et al., 2010. New lactone and xanthone derivatives produced by a mangrove endophytic fungus *Phoma* sp．SK3RW1M from the South China Sea[J]. Helv Chim Acta, 93: 1369-1374.
PENG Y, HUANG RM, LIN XP, et al., 2018. Norisoprenoids from the brown alga *Sargassum Naozhouense* tseng et Lu[J]. Molecules, 23(2): 348-356.
QI SH, HUANG LS, HE F, et al., 2012. Phytochemical and chemotaxonomic investigation of seagrass *Thalassia hemprichii* (Ehrenb.) aschers (Hydrocharitaceae)[J]. Biochem Syst Ecol, 43: 128-131.
QI SH, ZHANG S, QIAN PY, et al., 2008. Antifeedant, antibacterial, and antilarval compounds from the South China Sea seagrass *Enhalus acoroides*[J]. Bot Mar, 51(5): 441-447.
SALEHI B, MISHRA A P, NIGAM M, et al., 2018. Resveratrol: a double-edged sword in health benefits[J]. Biol Med, 6(3): 91-111.
SHANG SS, 2006. Study on chemical constituents and biological activity of mangrove plant, *Bruguiera gymnorrhiza*[D]. Nanning: Guangxi Medical University. [尚随胜. 2006. 红树林植物木榄化学成分及生物活性研究[D]. 南宁：广西医科大学.]
SU XY, ZHAO PQ, LI N, et al., 2019. Chemoprotective effects of resveratrol against diethylnitrosamine induced hepatocellular carcinoma in wistar rats[J]. Int J Pharm, 15(5): 549-559.
SUN YQ, GUO YW, 2004. Gymnorrhizol, an unusual macrocyclic polydisulfide from the Chinese mangrove *Bruguiera gymnorrhiza*[J]. Tetrahedron Lett, 45(28): 5533-5535.
TAN DC, LUO H, DENG JG, et al., 2018. Screening antitumor activity of four mangrove plants in Guangxi coastal area[J]. Guihaia, 38(10): 1267-1276. [谭德超，罗花，邓家刚，等，2018. 广西沿海四种红树植物抗肿瘤活性的筛选[J]. 广西植物，38(10)：1267-1276.]
TANG HF, YI YH, YAO XS, et al., 2002. Studies on chemical constituents of sargassum from brown alga fruit leaves[J]. Chin Mar Med, (6): 11-15. [汤海峰，易杨华，姚新生，等，2002. 褐藻果叶马尾藻化学成分的研究[J]. 中国海洋药物，(6)：11-15.]
TAO L, XU GL HA BD, HAN NN, et al., 2012. Separation, purification and structural identification of an active nematicidal component from the fermentation broth of endophytic streptomyces I07A-01824 from mangrove ecosystem[J]. Chin Med Bio, 7(1): 5-8. [陶玲，旭格拉 哈布丁，韩宁宁，等， 2012. 红树林植物内生放线菌 I07A-01824 发酵液中杀线虫活性成分的分离、纯化与鉴定[J]. 中国医药生物技术，7(1)：5-8.]
VINH LB, NGUYET NTM, YANG SY, et al., 2017. Cytotoxic triterpene saponins from the mangrove *Aegiceras corniculatum*[J]. Nat prod res, 33(5): 1-7.
VINH LB, PHONG NV, ALI I, et al., 2020. Identification of potential anti-inflammatory and melanoma cytotoxic compounds from *Aegiceras corniculatum*[J]. Med Chem Res, 29(11):

2020-2027.
VIZETTO-DUARTE C, CUSTODIO L, GANGADHAR KN, et al., 2016. Isololiolide, a carotenoid metabolite isolated from the brown alga *Cystoseira tamariscifolia* is cytotoxic and able to induce apoptosis in hepatocarcinoma cells through caspase-3 activation, decreased Bcl-2 levels, increased p53 expression and PARP cleavage[J]. Phytomedicine, 23(5): 550-557.
WANG C, ZHANG JG, LIU WD et al., 2019. Progress in marine drug research and development[J]. Chin Mar Med, 38(6):35-69. [王成，张国建，刘文典，等，2019. 海洋药物研究开发进展[J]. 中国海洋药物，38(6)：35-69.]
WANG JD, DONG ML, ZHANG W et al., 2006. Chemical constituents of mangrove plant, *Aegiceras corniculatum*[J]. Chin Nat Med, (4): 275-277. [王继栋，董美玲，张文，等，2006. 红树林植物桐花树的化学成分[J]. 中国天然药物，(4)：275-277.]
WANG JD, DONG ML, ZHANG W, et al., 2006. Chemical constituents of mangrove plant, *L. racemose*[J]. Chin Nat Med, 4(3): 185-187. [王继栋，董美玲，张文，等，2006. 红树林植物榄李的化学成分[J]. 中国天然药物，4(3)：185-187.]
WANG JD, GUO YW, 2005. Agallochaols A and B, two new diterpenes from the Chinese mangrove *Excoecaria agallocha*[J]. Chem, 36(16): 2829-2833.
WANG JD, LI ZY, GUO YW, et al., 2005. Secoatisane and isopimarane-type diterpenoids from the Chinese mangrove *Excoecaria agallocha*[J]. Helv Chim Acta, 88(5): 979-985.
WANG JD, LI ZY, XIANG WS, et al., 2006. Further new secoatisane diterpenoids from the Chinese mangrove *Excoecaria agallocha*[J]. Helv Chim Acta, 89(7): 1367-1372.
WANG JH, DING WJ, WANG RM, et al., 2015. Identification and bioactivity of compounds from the mangrove endophytic fungus *Alternaria* sp.[J]. Mar Drugs, 13(7): 4492-4504.
WANG XB, SUN ZH, FAN LX, et al., 2019. Two novel diterpenes from the stems and leaves of tropical seagrass *Enhalus acoroides* in the South China Sea[J]. Nat Prod Res, 35(9): 1465-1473.
WANG YS, HE L, WANG QJ, et al., 2004. Research progress on chemical constituents and pharmacology of medicinal mangrove plants[J]. Chin Mar Med, (2): 26-31. [王友绍，何磊，王清吉等，2004. 药用红树植物的化学成分及其药理研究进展[J]. 中国海洋药物，23(2)：26-31.]
WEN L, LIN YC, ZHAO LB, et al., 2006. Studies on metabolites of mangrove symbiotic fungus *Paecilomyces* sp ·Tree 1-7[J]. J Chin Med Mat, (8):782-785. [温露，林永成，赵丽冰等，2006. 红树林共生真菌 *Paecilomyces* sp ·Tree 1-7 代谢产物的研究[J]. 中药材，(8)：782-785.]
WU J, XIAO Q, XU J, et al., 2008. Natural products from true mangrove flora: source, chemistry and bioactivities[J]. Nat Prod Res, 25(5): 955-981.
XIE LG, TAN WL, ZHU GD, et al., 2021. Research progress of pheophorbide a-photodynamic therapy against prostate cancer[J]. Chin J Cell Biol, 43(3):592-600. [谢立国，谭文莉，朱国东，等，2021. 脱镁叶绿素 a-光动力疗法抗前列腺癌的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报，43(3)：592-600.]
XIE LH, HOU XT, DENG JG, et al., 2018. Research progress on chemical constituents and pharmacological effect of *Bruguiera gymnorrhiza*[J]. Chin J Exp Trad Med, 24(21): 225-234. [谢蕾卉，侯小涛，邓家刚，等，2018. 木榄化学成分和药理活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，24(21)：225-234.]
XU SH, DING LS, WANG MK, et al., 2002. Studies on the chemical constituents of *Sargassum*

serpentine[J]. Organ Chem, 9(2): 138-140. [徐石海，丁立生，王明奎，等，2002. 匐枝马尾藻的化学成分研究[J]. 有机化学，9(2)：138-140.]

XU XY, YANG H, NING XQ, et al., 2020. Advances in marine microbial species diversity and chemical diversity in the Beibu Gulf[J]. Guangxi sci, 27(5): 433-450. [徐新亚，杨宏，宁小清，等，2020. 北部湾海洋微生物物种多样性与化学多样性研究进展[J]. 广西科学，27(5)：433-450.]

YAN DM, GAO CH, YI XX, et al., 2015. Two new secondary metabolites from the fruits of mangrove *Avicennia marina*[J]. Z fur Naturforsch B, 70(9): 691-694.

YAN LL, HAN NN, ZHANG YQ, et al., 2010. Antimycin A18 produced by an endophytic streptomyces albidoflavus isolated from a mangrove plant[J]. J Antibiot, 63(5): 259-261.

YANG RY, LI CY, LIN YC, et al., 2006. Lactones from a brown alga endophytic fungus (No. ZZF36) from the South China Sea and their antimicrobial activities[J]. Bioorg Med Chem Lett, 16(16): 4205-4208.

YAO JE, SHEN ML, YI XX, et al., 2017. A New 8-hydroxyquercetagetin glycoside from the hypocotyls of mangrove *Bruguiera gymnorrhiza*[J]. Chem Nat Comp, 53(1): 33-35.

YE HJ, DAI H, WU LX, et al., 2014. Study on chemical constituents and antibacterial activity of leaves of *Myoporum bontioides* A.Gray[J]. J Trop Subtrop Bot, 22(3): 307-313. [叶慧娟，戴航，吴伦秀，等，2014. 苦槛蓝叶的化学成分及其抑菌活性研究[J]. 热带亚热带植物学报，22(3)：307-313.]

YIMNUAL C, SATITSRI S, NINGSIH BNS, et al., 2021. A fungus-derived purpactin A as an inhibitor of TMEM16A chloride channels and mucin secretion in airway epithelial cells[J]. Biomed Pharmacoth, 139: 111583.

YI XX, CHEN Y, XIE WP, et al., 2014. Four new jacaranone analogs from the fruits of a Beibu Gulf mangrove *Avicennia marina*[J]. Mar Drugs, 12(5): 2515-2525.

YI XX, DENG JG, HOU XT, et al., 2015. Four new cyclohexylide neacetonitrile derivatives from the hypocotyl of mangrove (*Bruguiera gymnorrhiza*) [J]. Molecules, 20(8): 14565-14575.

YI XX, GAO CH, HE BJ, et al., 2013. Study on phenylpropanoids from hypocotyls of the mangrove plant *Bruguiera gymnorrhiza*[J]. Guihaia，33(2): 191-194. [易湘茜，高程海，何碧娟，等，2013. 红树植物木榄胚轴中苯丙素类化学成分研究[J]. 广西植物，33(2)：191-194.]

YI XX, GAO CH, YI W, et al., 2013. Study on the antioxidant activities in the fruits of *Sonneratia apetala*[J]. J Guangxi Acad Sci, 29(4)：217-219. [易湘茜，高程海，易蔚，等，2013. 红树无瓣海桑果实中抗氧化活性成分研究[J]. 广西科学院学报，29(4)：217-219.]

YI XX, JIANG S, QIN M, et al., 2020. Compounds from the fruits of mangrove *Sonneratia apetala*: Isolation, molecular docking and antiaging effects using a Caenorhabditis elegans model[J]. Bioorg Chem, 99: 103813-103820.

YI XX, LI JY, DU ZC, et al., 2019. Effects of *Sonneratia apetala* fruit extract on learning and memory ability of aging mice and its mechanism[J]. Guihaia, 39(11): 1534-1540. [易湘茜，李家怡，杜正彩，等，2019. 无瓣海桑果实提取物对衰老小鼠学习记忆能力的影响及其机制研究[J]. 广西植物，39(11)：1534-1540.]

YI XX, LI JY, TANG ZZ, et al., 2020. Marinoid J, a phenylglycoside from *Avicennia marina* fruit, ameliorates cognitive impairment in rat vascular dementia: a quantitative iTRAQ proteomic study[J]. Pharm Biol, 58(1): 1211-1220.

ZHANG J, WANG F, WANG H, et al., 2021. Molecular mechanism of inhibition of α-Glucosidase

and HMG CoA reductase activities by steviol and isosteviol[J]. Sci and Technol of Food Ind, 42(24): 8-15. [张军，王芳，王杭，等. 2021. 甜菊醇、异甜菊醇抑制 α-葡萄糖苷酶和HMG-CoA 还原酶的分子机制研究[J]. 食品工业科技：42(24)：8-15.]

ZHANG SW, HUANG HB, GUI C, et al., 2018. Marine medicine and its development progress[J]. Chin Mar Med, 37 (3): 77-92. [张善文，黄洪波，桂春，等，2018. 海洋药物及其研发进展[J]. 中国海洋药物，37(3)：77-92.]

ZHENG FY, QIU GL, FAN HQ, et al., 2013. Diversity, distribution and conservation of seagrass in China[J]. Biodivers Sci, 21(5): 517-526. [郑凤英，邱广龙，范航清，等，2013. 中国海草的多样性、分布及保护[J]. 生物多样性，21(5)：517-526.]

ZHU JY, XIAO H, CHEN Q, et al., 2019. Growth inhibition of phaeocystis globosa induced by luteolin-7-O-glucuronide from seagrass *Enhalus acoroides*[J]. Int J Environ Res and Public Health, 16(14): 2615.

ZHUO S, LI XM, LI CS, et al., 2012. Diverse secondary metabolites produced by marine-derived fungus *Nigrospora* sp. MA75 on various culture media[J]. Chem Biodivers, 9(7): 1338-1348.